PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **2001-097866**

(43)Date of publication of application : **10.04.2001**

---

(51)Int.Cl.

A61K 31/47
A61P 1/04
A61P 31/04
A61P 35/00
// C07D215/22

---

(21)Application number : **2000-225049**

(22)Date of filing : **26.07.2000**

(71)Applicant : **MEIJI SEIKA KAISHA LTD**

(72)Inventor : **MINOWA NOBUTO**
HARA TETSUO
ARAAKI MINAKO

---

(30)Priority

Priority number : **11214289** Priority date : **28.07.1999** Priority country : **JP**

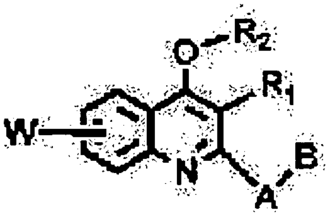
---

(54) **ANTI-HELICOBACTER PYLORI AGENT**

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an anti-helicobacter pylori agent containing a quinoline derivative having excellent anti-helicobacter pylori action as an active ingredient.

SOLUTION: This anti-helicobacter pylori agent contains a quinoline derivative represented by the general formula (1) [R1 is hydrogen atom or methyl group; R2 is hydrogen atom or acetyl group; A is C(OH)HCH=CH, (CH2)n ((n) is an integer of 1-3), CH=CHCH2, CH=CHCH=CH or COCH2; B is hydrogen atom or (CH2) pCH3 ((p) is an integer of 2-10); W represents hydrogen atom or same or different 1-4 halogen atoms] as an active ingredient.



(1)

BEST AVAILABLE COPY

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12) **公開特許公報**（Ａ）　(11)特許出願公開番号

特開2001－97866

（P2001－97866A）

(43)公開日　平成13年4月10日(2001.4.10)

(51)Int.Cl.^{7}	識別記号	ＦＩ	テーマコード(参考)
Ａ６１Ｋ　31/47		Ａ６１Ｋ　31/47	
Ａ６１Ｐ　1/04		Ａ６１Ｐ　1/04	
31/04		31/04	
35/00		35/00	
// Ｃ０７Ｄ 215/22		Ｃ０７Ｄ 215/22	

審査請求　未請求　請求項の数６　ＯＬ　（全　６　頁）

(21)出願番号　特願2000－225049(P2000－225049)

(22)出願日　平成12年7月26日(2000.7.26)

(31)優先権主張番号　特願平11－214289
(32)優先日　平成11年7月28日(1999.7.28)
(33)優先権主張国　日本（ＪＰ）

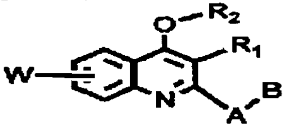
(71)出願人　000006091
明治製菓株式会社
東京都中央区京橋２丁目４番16号
(72)発明者　箕輪　宣人
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地　明治製菓株式会社薬品総合研究所内
(72)発明者　原　哲郎
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地　明治製菓株式会社薬品総合研究所内
(72)発明者　荒明　美奈子
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地　明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(54)【発明の名称】　抗ヘリコバクター・ピロリ剤

(57)【要約】　　（修正有）

【課題】優れた抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有するキノリン誘導体を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ剤の提供。

【解決手段】一般式（１）



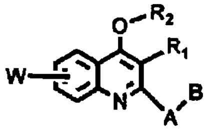
（１）

（式中Ｒ$_1$が水素原子又はメチル基を表し、Ｒ$_2$が水素原子又はアセチル基を表し、Ａが－Ｃ（ＯＨ）ＨＣＨ＝ＣＨ－、－（ＣＨ$_2$）ｎ（ここでｎは１から３の整数を表す）、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ＝ＣＨ－または－ＣＯ－ＣＨ$_2$－を表し、Ｂが水素原子又は－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＣＨ$_3$（ここでｐは２から１０の整数を表す）を表し、Ｗが水素原子又は同一若しくは異なる１～４個のハロゲン原子を示す）で表されるキノリン誘導体を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【特許請求の範囲】

【請求項１】一般式（１）

【化１】



（１）

［式中　R_1は水素原子または低級アルキル基を表し、R_2は水素原子または$-CO-(CH_2)_m-CH_3$（ここでｍは０から１２の整数を表す）を表し、Ａは$-C(OH)HCH=CH-$、$-C(OH)HC\equiv C-$、$-(CH_2)_n-$（ここでｎは１から３の整数を表す）、$-CH=CHCH_2-$、$-CH=CHCH=CH-$、$-CO-CH_2-$または$-CH_2CH=CH-$を表し、Ｂは水素原子、$-(CH_2)_p-CH_3$（ここでｐは２から１０の整数を表す）、$-(CH_2)_q-COOH$（ここでｑは１から８の整数を表す）または$-CH_2CH=C(CH_3)CH_2CH_2CH=C(CH_3)-CH_3$を表し、Ｗは水素原子、同一若しくは異なる１～４個のハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルキルオキシ基を表す。ただしＡが$-CH_2CH=CH-$を表すときＷが水素原子である場合を除く］で表されるキノリン誘導体を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【請求項２】R_1が水素原子またはメチル基を表し、R_2が水素原子またはアセチル基を表し、Ａが$-C(OH)HCH=CH-$、$-(CH_2)n-$（ここでｎは１から３の整数を表す）、$-CH=CHCH_2-$、$-CH=CHCH=CH-$または$-CO-CH_2-$を表し、Ｂが水素原子または$-(CH_2)_p-CH_3$（ここでｐは２から１０の整数を表す）を表し、Ｗが水素原子または同一若しくは異なる１～４個のハロゲン原子で表される請求項１記載の抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【請求項３】R_1がメチル基、R_2が水素原子、Ａが$-CH_2-$、Ｂが$-(CH_2)_p-CH_3$（ここでｐは２から１０の整数を表す）、Ｗがハロゲン原子を表す一般式（１）で表されるキノリン誘導体。

【請求項４】R_1がメチル基、R_2が水素原子、Ａが$-CH_2-$、Ｂが$-CH_2CH=C(CH_3)CH_2CH_2CH=C(CH_3)-CH_3$、Ｗが水素原子またはハロゲン原子を表す一般式（１）で表されるキノリン誘導体。

【請求項５】R_1がメチル基、R_2が水素原子、Ａが$-CO-CH_2-$、Ｂが$-(CH_2)_p-CH_3$（ここでｐは２から１０の整数を表す）、Ｗが水素原子またはハロゲン原子を表す一般式（１）で表されるキノリン誘導体。

【請求項６】R_1がメチル基、R_2が水素原子、Ａが$-CH=CHCH_2-$、Ｂが$-(CH_2)_qCOOH$（ここでｑは１から８の整数を表す）、Ｗが水素原子またはハロゲン原子を表す一般式（１）で表されるキノリン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明が属する技術分野】本発明は新規な抗ヘリコバクター・ピロリ（Helicobacter pylori）作用を有し、ヘリコバクター・ピロリの感染が起因と考えられる疾患の治療に有効なキノリン誘導体を含有する抗ヘリコバクター・ピロリ剤に関する。

【０００２】

【従来の技術】ヘリコバクター・ピロリは、１９８３年にウォーレン　ジェイ　アール（Warren J. R.）およびマーシャル　ビー（Marshall B.）らによって発見された微好気性細菌であり、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、胃がんを起こさせる大きな原因の一つと考えられている。現在、ヘリコバクター・ピロリに起因する各種疾患の治療には、例えばビスマス剤、テトラサイクリン系薬剤、ペニシリン系薬剤、セファロスポリン系薬剤、マクロライド系薬剤、キノロン系薬剤、ニトロイミダゾール系薬剤などのうち２剤あるいは３剤を用いる併用療法、またはプロトンポンプ阻害剤（例えばオメプラゾールなど）と前記薬剤との併用療法などが行われている。

【０００３】しかしながら、これらの治療法では、１）投与量が多く、投与期間も長い、２）嘔吐、下痢、便秘などの副作用が発現する、３）除菌率に幅がある、４）耐性菌の出現の可能性があるなどの問題がある。また、本発明の化合物のうち、多くのものは公知化合物（特開平２－２５６６６５号、特開平３－１２８３５５号、J. Biol. Chem., 159, 725-750(1945)、J. Biol. Chem., 196, 321-330(1952)、Chem. Pharm. Bull., 15, 718-720(1967)、Bull. Korean Chem. Soc., 16, 1128-1130(1995)）、Biosci. Biotech. Biochem.,60,1510-1512(1996), Biochem. Biophys. Acta., 1318,291-298(1997)）であるが、ヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用については知られていない。

【０００４】

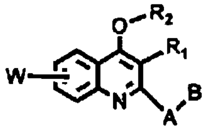
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は優れた抗ヘリコバクター・ピロリ剤を提供することを目的とする。

【０００５】

【課題を解決するための手段】本発明者らはヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を有する物質について鋭意研究した結果、本発明のキノリン誘導体がヘリコバクター・ピロリに対して優れた抗菌作用を有することを見出した。また、本発明の化合物はヘリコバクター・ピロリに選択的に有効であり、他の細菌への影響が極めて少ない。

【０００６】即ち、本発明による抗ヘリコバクター・ピロリ剤は、下記の一般式（１）

【化２】


（1）

［式中　R_1は水素原子または低級アルキル基を表し、R_2は水素原子または$-CO-(CH_2)_m-CH_3$（ここでmは0から１２の整数を表す）を表し、Aは$-C(OH)HCH=CH-$、$-C(OH)HC\equiv C-$、$-(CH_2)_n-$（ここでnは1から３の整数を表す）、$-CH=CHCH_2-$、$-CH=CHCH=CH-$、$-CO-CH_2-$または$-CH_2CH=CH-$を表し、Bは水素原子、$-(CH_2)_p-CH_3$（ここでpは２から１０の整数を表す）、$-(CH_2)_q-COOH$（ここでqは１から８の整数を表す）または$-CH_2CH=C(CH_3)CH_2CH_2CH=C(CH_3)-CH_3$を表し、Wは水素原子、同一若しくは異なる１〜４個のハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルキルオキシ基を表す。ただしAが$-CH_2CH=CH-$を表すときWが水素原子である場合を除く］で表されるキノリン誘導体を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ剤である。

【０００７】さらに本発明は、（１）一般式（１）のR_1が水素原子またはメチル基を表し、R_2が水素原子またはアセチル基を表し、Aが$-C(OH)HCH=CH-$、$-(CH_2)_n-$（ここでnは１から３の整数を表す）、$-CH=CHCH_2-$、$-CH=CHCH=CH-$または$-CO-CH_2-$を表し、Bが水素原子または$-(CH_2)_p-CH_3$（ここでpは２から１０の整数を表す）を表し、Wが水素原子または同一若しくは異なる１〜４個のハロゲン原子で表されるキノリン誘導体を有効成分とする抗ヘリコバクター・ピロリ剤、（２）一般式（１）のR_1がメチル基、R_2が水素原子、Aが$-CH_2-$、Bが$-(CH_2)p-CH_3$（ここでpは２から１０の整数を表す）、Wがハロゲン原子で表されるキノリン誘導体、（３）一般式（１）のR_1がメチル基、R_2が水素原子、Aが$-CH_2-$、Bが$-CH_2CH=C(CH_3)CH_2CH_2CH=C(CH_3)-CH_3$、Wが水素原子またはハロゲン原子で表されるキノリン誘導体、（４）一般式（１）のR_1がメチル基、R_2が水素原子、Aが$-CO-CH_2-$、Bが$-(CH_2)_p-CH_3$（ここでpは２から１０の整数を表す）、Wが水素原子またはハロゲン原子で表されるキノリン誘導体、（５）一般式（１）のR_1がメチル基、R_2が水素原子、Aが$-CH=CHCH_2-$、Bが$-(CH_2)_qCOOH$（ここでqは１から８の整数を表す）、Wが水素原子またはハロゲン原子で表されるキノリン誘導体、などに関するものである。

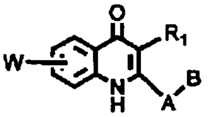
【０００８】

【発明の実施の形態】本発明の化合物はヘリコバクター・ピロリに起因する各種疾患の治療あるいは予防に有用である。適応できる疾患としては、例えば胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、胃がんなどが挙げられる。

【０００９】本明細書において基または基の一部として低級アルキルとは、炭素数１〜６の直鎖または分枝鎖状のいずれをも意味する。その具体例としては、メチル、エチル、n−プロピル、iso−プロピル、n−ブチル、iso−ブチル、t−ブチルなどが挙げられる。またハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。

【００１０】本発明の前記一般式（１）で表される化合物は一般式（２）で表されるキノロン誘導体とは互変異性の関係にあるが、本化合物も本発明に含まれる。即ち、下記の一般式（２）

【化３】


（2）

［式中R_1、A、BおよびWは前記と同一の意義を有する。］である。

【００１１】本発明の前記一般式（１）または一般式（２）で表される化合物のうち、多くの化合物は公知化合物であり、既知の方法（特開平２−２５６６６５号、特開平３−１２８３５５号、J. Biol. Chem., 159, 725-750(1945)、J. Biol. Chem., 196, 321-330(1952)、Chem. Pharm. Bull., 15, 718-720(1967)、Bull. Korean Chem.Soc.,16, 1128-1130(1995)、Biosci.Biotech.Biochem.,60,1510-1512(1996)、Biochem.Biophys.Acta.,1318, 291-298(1997)）に従って製造することができる。

【００１２】本発明の前記一般式（１）または一般式（２）で表される化合物は、化合物としてそのまま投与することも可能であるが、医薬組成物として提供されるのが好ましい。前記一般式（１）または一般式（２）の化合物を有効成分とする医薬組成物は、経口または非経口（例えば、静注、筋注など）いずれかの投与経路で、ヒトまたはヒト以外の動物に投与することができる。

【００１３】従って、本発明による化合物は、投与経路に応じた適当な剤形とされ、具体的には主として静注、筋注などの注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、ローチ錠などの経口剤の種々に調製することができる。

【００１４】これらの各種製剤は通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤などを用いて常法により製造することができる。

【００１５】使用可能な無毒性の上記添加剤としては、例えば乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシ

メチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【００１６】一般式（１）または一般式（２）で表される化合物の投与量は患者の年齢、体重、状態あるいは疾患の程度により異なるが、通常成人１人、１日当たりの投与量は、０．１ｍｇ～１０００ｍｇである。投与回数は１日１回から数回である。投与方法は、経口投与または非経口投与のいづれであってもよい。

【００１７】本発明の化合物は単独で用いられるだけでなく、他剤と組み合わせて用いることもできる。このような薬剤として、例えばテトラサイクリン系薬剤（例えばテトラサイクリン、ミノサイクリンなど）、ペニシリン系薬剤（例えばアモキシシリンなど）、セファロスポリン系薬剤（例えばセフポドキシムなど）、マクロライド系薬剤（例えばクラリスロマイシン、エリスロマイシンなど）、キノロン系薬剤（例えばオフロキサシン、トスフロキサシンなど）、ニトロイミダゾール系薬剤（例えばメトロニダゾール、チニダゾールなど）、プロトンポンプ阻害剤（例えばオメプラゾール、ランソプラゾールなど）などが挙げられる。

【００１８】

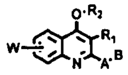
【実施例】次に実施例を示して本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

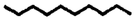
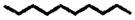
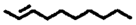
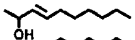
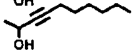
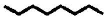
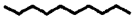
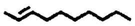
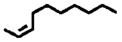
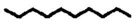
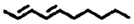
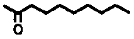
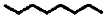
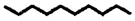
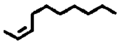
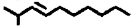
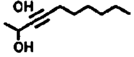
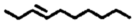
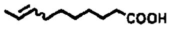
【００１９】本発明の化合物のうち、化合物２、化合物１２、化合物１９、化合物３７以外は、公知化合物でありそれぞれ以下に示す文献または特許公報の記載により、合成することができる。

【００２０】それらの化合物の具体例は表１および表２に挙げる通りである。

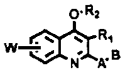
【００２１】

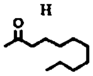
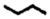
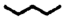
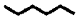
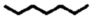
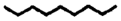
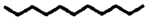
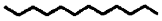
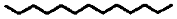
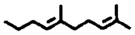
【表１】



No	A-B	R_1	R_2	W	文献
1		H	H	H	D1
2		Me	H	F (6)	実施例１
3		Me	H	F (6)	D2
4		Me	H	H	D2
5		Me	H	H	D2
6		Me	H	H	D3
7		Me	H	H	D4
8		Me	H	H	D2
9		Me	H	H	D2
10		Me	Ac	H	D5
11		Me	H	H	D6
12		Me	H	H	実施例２
13		H	H	H	D5
14		Me	Ac	F (6)	D5
15		Me	H	F (6)	D2
16		Me	H	F (6)	D2
17		Me	H	F (6)	D2
18		Me	H	F (6)	D2
19		Me	H	H	実施例３

【表２】



No	A-B	R_1	R_2	W	文献
20	Me	Et	H	H	D5
21	Me	Me	H	Et (6)	D5
22	Me	Me	H	MeO (6)	D5
23	Me	Me	H	Cl (6)	D5
24	Et	Me	H	Cl (6)	D5
25	Et	Me	H	F (6)	D5
26	Me	Me		H	D5
27	Me	Me	H	H	D5
28	Et	Me	H	H	D5
29		Me	H	H	D5
30		Me	H	H	D5
31		Me	H	H	D5
32		H	H	H	D5
33		Me	H	H	D7
34		Me	H	H	D7
35		Me	H	H	D7
36		Me	H	H	D7
37		Me	H	H	実施例４

D1:J.Biol.Chem.,159,725-750(1945)

D2:特開平2-256665号
D3:Chem.Pharm.Bull.,15,718-720(1967)
D4:Bull.Korean Chem.Soc.,16,1128-1130(1995)
D5:特開平3-128355号
D6:Biosci.Biotech.Biochem.,60,1510-1512(1996)
D7:Biochem.Biophys.Acta.,1318,291-298(1997)

【００２２】実施例１（化合物２）
６－フルオロ－３－メチル－２－ノニル－４－ヒドロキシキノリン
エチル ２－メチル－３－オキソドデカノエート７．３３ｇと４－フルオロアニリン３．８１ｇのベンゼン（４０ｍｌ）溶液にBF_3・Et_2O ０．３ｍｌを加え、生成する水を留去しながら４時間還流した。反応液を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗った後、無水Na_2SO_4で乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さを減圧蒸留し、縮合体４．９７ｇ（１４８－１５０℃／０．２５ｍｍＨｇ）を油状物として得た。ジフェニルエーテル（２０ｍｌ）還流下、縮合体４．９７ｇを加え１５分間還流した。室温まで冷却し、n－ヘキサン２０ｍｌを加え析出した固体を濾取、n－ヘキサンで洗うことにより６－フルオロ－３－メチル－２－ノニル－４－ヒドロキシキノリン３．２４ｇを無色固体として得た。

【００２３】ＮＭＲ（$CDCl_3$）０．８４（t、Ｊ＝７．０６Ｈｚ，３Ｈ），１．１７－１．８３（m，１４Ｈ），２．２１（s，３Ｈ），２．７７（t，Ｊ＝７．９２Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄｄｄ，Ｊ＝９．０１，８．０４，２．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．８０（m，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．２６，２．９２Ｈｚ，１Ｈ），１１．８３－１１．９１（m，１Ｈ）．

【００２４】実施例２（化合物１２）
３－メチル－２－（１－オキソノニル）－４－ヒドロキシキノリン
２－（トランス－１－ヒドロキシ－２－ノネニル）－３－メチル－４－アセトキシキノリン１ｇを室温で１４日間放置し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n－ヘキサン：酢酸エチル＝２０：１）にて精製することにより２－（１－オキソノニル）－３－メチル－４－アセトキシキノリン４００ｍｇを得た。得られた２－（１－オキソノニル）－３－メチル－４－アセトキシキノリン４００ｍｇ、メタノール２０ｍｌ、水２ｍｌの溶液に炭酸カリウム１７８ｍｇを加え室温で１０分間撹拌した。１Ｎ塩酸を加えて中和した後、水を加えクロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n－ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）にて精製することにより３－メチル－２－（１－オキソノニル）－４－ヒドロキシキノリン２８０ｍｇを得た。

【００２５】ＥＩＭＳ　２９９（M^+）
ＮＭＲ　（$CDCl_3$）０．８９（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ），１．２１－１．４０（１０Ｈ，ｍ），１．７８（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７Ｈｚ），２．５０（３Ｈ，ｓ），３．０６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ），７．３２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ），７．６２（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝８，７，１Ｈｚ），８．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ），９．２６（１Ｈ，ｂｓ）．

【００２６】実施例３（化合物１９）
２－（８－カルボキシ－１－オクテニル）－３－メチル－４－ヒドロキシキノリン
６０％ＮａＨ １．２８ｇとＤＭＳＯ２０ｍｌから調整したジムシルアニオンの溶液にカルボキシオクチルトリフェニルホスフィン７．７６ｇ、ＤＭＳＯ３０ｍｌの溶液を室温で加え２０分間撹拌した。この反応液に氷冷下２－ホルミル－３－メチル－４－ベンゾイルオキシキノリン４．２２ｇ、ＴＨＦ３０ｍｌの溶液を加え室温で２時間撹拌した。６Ｎ塩酸を加えｐＨ４とした後、水２５０ｍｌを加えクロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n－ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）にて精製することにより２－（８－カルボキシ－１－オクテニル）－３－メチル－４－ベンゾイルオキシキノリン２．２８ｇを得た。得られた２－（８－カルボキシ－１－オクテニル）－３－メチル－４－ベンゾイルオキシキノリン１．１５ｇ、メタノール２０ｍｌ、水５ｍｌ、ＫＯＨ４６４ｍｇの溶液を室温で１時間撹拌した。６Ｎ塩酸を加えてｐＨ３とした後、水を加えクロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝４０：１）にて精製することにより２－（８－カルボキシ－１－オクテニル）－３－メチル－４－ヒドロキシキノリン７１７ｍｇを得た。

【００２７】ＥＩＭＳ　３１３（M^+）
ＮＭＲ（CD_3OD）１．２１－１．６７（１０Ｈ，ｍ），２．０８，２．１８（３Ｈ，ｅａｃｈ　ｓ），２．２８－２．３９（２Ｈ，ｍ），６．０９－６．７２（２Ｈ，ｍ），７．３０－７．３７（１Ｈ，ｍ），７．５４－７．６７（２Ｈ，ｍ），８．２３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８，７Ｈｚ）．

【００２８】実施例４（化合物３７）
２－（４，８－ジメチル－３，７－ノナジエニル）－３－メチル－４－ヒドロキシキノリン
２，３－ジメチル－４－ヒドロキシキノリン２００ｍｇ、ＴＨＦ４ｍｌの溶液に、氷冷下ｎ－ブチルリチウム１．３６ｍｌ（１．７Ｍヘキサン溶液）を加え２０分間撹拌した。この反応液に氷冷下ゲラニルブロマイド２５１ｍｇを加え室温で５時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー（クロロホルム：メタノール＝２０：１）にて精製することにより２－（４，８－ジメチル－３，７－ノナジエニル）－３－メチル－４－ヒドロキシキノリン２．２８ｇを得た。

【００２９】ＥＩＭＳ　３０９（M^+）
ＮＭＲ（$\mathrm{CDCl_3}$）１．５４（３Ｈ，ｓ），１．５７（３Ｈ，ｓ），１．６５（３Ｈ，ｓ），１．９４－２．０５（４Ｈ，ｍ），２．２０（３Ｈ，ｓ），２．４２（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７Ｈｚ），２．７９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ），５．０３－５．０７（１Ｈ，ｍ），５．１６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ），７．２７（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝８，７，１Ｈｚ），７．４１－７．４３（１Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝８，７，１Ｈｚ），８．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ），９．８２（１Ｈ，ｂｓ）．

【００３０】試験例１　ヘリコバクター・ピロリに対するｉｎ ｖｉｔｒｏ　抗菌作用の測定
評価化合物をジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解し、終濃度０．０２５μｇ／ｍｌ～１００μｇ／ｍｌとなるように２段階希釈し調製した。調製した評価化合物を５％ウマ脱繊維血液添加ハートインフュージョン寒天平板に添加し、最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）測定用寒天平板を作成した。ヘリコバクター・ピロリ臨床分離株（明治製菓株式会社　薬品総合研究所に分譲可能な状態で保管している）を５％ウマ脱繊維血液添加ハートインフュージョン寒天平板に接種し、キャンピパックにて微好気条件とし、３７℃にて３日間前培養する。ヘリコバクター・ピロリ臨床分離株を前培養した寒天平板より採取し、生理食塩水に懸濁し、約1×10^6ＣＦＵ／ｍｌの菌液を調製した。本菌液をＭＩＣ測定用寒天平板にミクロプランターを用いて約５μｌ接種した。接種した寒天平板を上記と同様に微好気条件、３７℃で３日間（７２時間）培養する。培養終了後、寒天平板を観察し、発育の観察されない評価化合物の最小濃度を最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）とした。

【００３１】この結果、化合物１～化合物３７のＭＩＣは３．１３μｇ／ｍｌ以下であり、その代表的な５つの化合物の具体的なＭＩＣ値を表３に示した。

【００３２】

【表３】

菌株	MIC(μg／ml)				
	化合物4	化合物7	化合物8	化合物12	化合物31
PRC1	0.013	0.003	≦0.001	≦0.001	≦0.001
PRC2	0.050	0.003	0.006	0.006	0.013
PRC3	0.013	0.003	≦0.001	≦0.001	0.006
PRC4	0.006	0.003	≦0.001	0.003	≦0.001
PRC5	0.013	0.003	0.003	0.006	0.025

【００３３】試験例２　通性嫌気性菌、好気性菌に対するｉｎ ｖｉｔｒｏ抗菌活性の測定
評価化合物をジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解し、終濃度０．０２５μｇ／ｍｌ～１００μｇ／ｍｌとなるように２段階希釈し調製した。調製した評価化合物をセンシティビティイディスクアガー寒天平板に添加し、ＭＩＣ測定用寒天平板を作成した。各種通性嫌気性菌、好気性菌をセンシティビティイテストブロスに接種し、３７℃で一夜前培養した。この菌液を生理食塩水を用いて、約1×10^6ＣＦＵ／ｍｌとなるように希釈調製した。本菌液をＭＩＣ測定用寒天平板にミクロプランターを用いて約５μｌ接種した。接種した寒天平板を３７℃、１８時間～２０時間培養する。培養終了後、寒天平板を観察し、発育の観察されない評価化合物の最小濃度をＭＩＣとした。

【００３４】この結果、本発明の化合物１～化合物９はスタフィロコッカス　アウレウス（Staphylococcus aureus）２０９Ｐ　ＪＣ－１、エッシェリシア　コリ（Escherichia coli）ＮＩＨＪ　ＪＣ－２のような通性嫌気性菌、好気性菌に対するＭＩＣは１２．５μｇ／ｍｌより大きな値を示した。

【００３５】試験例３　嫌気性菌に対するｉｎ ｖｉｔｒｏ抗菌活性の測定
評価化合物をジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解し、終濃度０．０２５μｇ／ｍｌ～１００μｇ／ｍｌとなるように２段階希釈し調製した。調製した評価化合物をＧＡＭ寒天平板に添加し、ＭＩＣ測定用寒天平板を作成する。嫌気性菌の各菌株をＧＡＭブイヨンに接種し、ガスパックにて嫌気条件とし、３７℃で一夜培養した。この菌液をＧＡＭブイヨンを用いて、約1×10^6ＣＦＵ／ｍｌとなるように希釈調製した。本菌液をＭＩＣ測定用寒天平板にミクロプランターを用いて約５μｌ接種した。接種した寒天平板を上記と同様に嫌気条件、３７℃で１８時間～２０時間培養する。培養終了後、寒天平板を観察し、発育の観察されない評価化合物の最小濃度をＭＩＣとした。

【００３６】この結果、本発明の化合物7はバクテロイデス　フラギリス（Bacteroides fragiris）ＡＴＣＣ２５２８５、クロストリディウム　ペルフリンゲンス（Clostridium perfringens）ＡＴＣＣ３６２４、フゾバクテリウム　バリウム（Fusobacterium varium）ＡＴＣＣ８５０１のような嫌気性菌に対するＭＩＣは１００μｇ／ｍｌより大きな値を示した。

【００３７】

【発明の効果】本発明の化合物はヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を有しており、ヘリコバクター・ピロリが起因する胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、胃がんなどの治療および再発予防剤として有効である。